

# **SUSTAINED-RELEASE PARENTERAL PREPARATION AND ITS PRODUCTION**

**Publication number:** JP7112940 (A)

**Publication date:** 1995-05-02

**Inventor(s):** YAMAGAKE YUTAKA [JP]; IGA KATSUMI [JP]; OKADA HIROAKI [JP] +

**Applicant(s):** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD [JP] +

**Classification:**

- international: **A61K38/00; A61K47/14; A61K9/14; A61K9/22; A61K38/00; A61K47/14; A61K9/14; A61K9/22;** (IPC1-7): A61K38/00; A61K47/14; A61K9/14; A61K9/22

- European:

**Application number:** JP19940184078 19940712

**Priority number(s):** JP19940184078 19940712; JP19930235823 19930826

## **Abstract of JP 7112940 (A)**

**PURPOSE:**To obtain a parenteral preparation designed so that its hydrolysis or reduction of the activity may be inhibited and capable of continuously releasing a bioactive peptide or protein over a long period.

**CONSTITUTION:**This parenteral preparation is composed of a matrix containing a bioactive peptide or protein and a diester between a polyglycerol and a saturated fatty acid and exhibiting a solid state at ordinary temperatures. The molecular weight of the bioactive peptide or protein is  $\geq 2000$  dalton and the average polymerization degree of the polyglycerol is about 4. In the saturated fatty acids, about 16 to 30C fatty acids, e.g. palmitic acid and stearic acid are included. The matrix may have a prism shape or a granular shape. As the dosage form of this parenteral preparation, a solid injection drug (a pellet, etc.) subcutaneously or intramuscularly administrated or a suppository can be utilized and the bioactive peptide or protein can be released over a week or a longer period.

.....  
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-112940

(43)公開日 平成7年(1995)5月2日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 38/00				
9/14				
9/22	D			
			A 6 1 K 37/ 02	
			9/ 14	K
			審査請求 未請求 請求項の数19	F D (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-184078	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成6年(1994)7月12日	(72)発明者	山懸 豊 神戸市須磨区道正大1丁目1番8-207
(31)優先権主張番号	特願平5-235823	(72)発明者	伊賀 勝美 大阪府吹田市五月が丘西1番A-808号
(32)優先日	平5(1993)8月26日	(72)発明者	岡田 弘晃 大阪府吹田市山田南44番11-704号
(33)優先権主張国	日本 (J P)	(74)代理人	弁理士 鎌田 充生 (外1名)

(54)【発明の名称】 徐放性非経口投与製剤およびその製造方法

(57)【要約】

【目的】 非経口投与製剤により、加水分解および活性の低下を抑制し、長期間に亘り生理活性ペプチド又はタンパク質を持続的に放出する。

【構成】 生理活性ペプチド又はタンパク質と、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルとを含有する常温で固体のマトリックスにより非経口投与製剤を構成する。生理活性ペプチド又はタンパク質の分子量は2000ダルトン以上である。ポリグリセリンの平均重合度は4程度であり、飽和脂肪酸には、炭素数16～30程度の脂肪酸、例えば、パルミチン酸、ステアリン酸などが含まれる。マトリックスは柱状又は粒状であってもよい。非経口投与製剤は、皮下や筋肉内に投与される固形注射剤（植込み剤など）や座剤などとして利用でき、生理活性ペプチド又はタンパク質を1週間以上に亘り放出できる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生理活性ペプチド又はタンパク質と、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルとを含有するマトリックスで構成されている徐放性非経口投与製剤。

【請求項2】 ポリグリセリンの平均重合度が4である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項3】 飽和脂肪酸の炭素数が16～30である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項4】 ポリグリセリンの平均重合度が4であり、飽和脂肪酸の炭素数が16～30である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項5】 生理活性ペプチド又はタンパク質が、前記ジエステル中に分散している請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項6】 生理活性ペプチド又はタンパク質の平均分子量が2000ドルトン以上である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項7】 生理活性ペプチド又はタンパク質が、インターフェロン類、インターロイキン類、またはインスリンである請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項8】 飽和脂肪酸の炭素数が16～22である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項9】 飽和脂肪酸がパルミチン酸又はステアリン酸である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項10】 マトリックスを基準にして、生理活性ペプチド又はタンパク質の含有量が、0.0001～50重量%である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項11】 マトリックスが柱状又は粒状である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項12】 マトリックスが移植用の固形注射剤である請求項1記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項13】 平均分子量が5000～100000ドルトンの生理活性ペプチド又はタンパク質と、平均重合度4のポリグリセリンと炭素数16～22の飽和脂肪酸とのジエステルとを含有するマトリックスで構成された製剤であって、マトリックスを基準にして0.001～20重量%の前記生理活性ペプチド又はタンパク質が、前記ジエステル中に分散した、皮下や筋肉内に投与可能なマトリックスで構成されている徐放性非経口投与製剤。

【請求項14】 飽和脂肪酸がパルミチン酸、ステアリン酸又はべヘン酸である請求項13記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項15】 前記ジエステルが融点40～60℃を有し、マトリックスが室温で固体である請求項13記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項16】 生理活性ペプチド又はタンパク質が、インターフェロン類である請求項13記載の徐放性非経口投与製剤。

【請求項17】 生理活性ペプチド又はタンパク質と、

溶融又は軟化した、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルとを混合し、溶融混合物を成形する徐放性非経口投与製剤の製造方法。

【請求項18】 溶融混合物を柱状又は粒状に成形する請求項17記載の徐放性非経口投与製剤の製造方法。

【請求項19】 乾燥した粉粒状の生理活性ペプチド又はタンパク質と溶融又は軟化した前記ジエステルとを混合する請求項17記載の徐放性非経口投与製剤の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、生理活性ペプチド又はタンパク質を持続して放出するのに適した徐放性非経口投与製剤およびその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】治療用薬物の投与には、経口投与が広く利用されている。しかし、生理活性ペプチドやタンパク質を経口投与すると、消化酵素によりペプチド又はタンパク質が加水分解され、消化管からの吸収率が低下するという問題がある。そのため、生理活性ペプチドやタンパク質は、通常、筋肉内や皮下に反復して注射する方法、静脈内に点滴注入する方法により投与されている。これらの方法は、極く限られた回数の注射を必要とする場合には容認し得るが、慢性投与においては好ましくない。例えば、C型肝炎の治療には、インターフェロン $\alpha$ が4週間以上に亘り継続して連日投与されている

(「医学の歩み」、第161巻、第5号、359-363頁(1992年)参照)。しかし、このような慢性投与方法で投与すると、その期間中、患者は大きな拘束を余儀なくされる。従って、生理活性ペプチドやタンパク質の有効かつ経済的な投与システムが望まれる。

【0003】特開昭63-2930号公報には、ポリラクチドにポリペプチドを分散した系が開示されている。また、特公昭63-502117号公報および特開平4-234820号公報には、リボソームを用いた製剤、特公平3-502574号公報には、生理活性ポリペプチド含有リボソームをゲルに分散した製剤が提案されている。

【0004】しかし、これらの製剤を投与すると、投与初期において、予想外に薬物が大きく放出され、血液中の薬物濃度が高くなると共に、薬物の放出速度が一定でない。また、製造過程で有機溶媒を用いるため、ポリペプチドが変性し、生理活性が低下する虞がある。

【0005】特開昭63-2930号公報には、アテロコラーゲン・マトリックスに生理活性ポリペプチドを分散することにより、生理活性ポリペプチドを徐放する系が開示されている。しかし、基剤として用いるアテロコラーゲンが異種動物に由来するため、抗原性を示す懸念がある。

【0006】特開昭63-22012号公報には、生理

活性ポリペプチドを非経口投与して徐放化する製剤として、水不溶性のマトリックス中にポリペプチドを分散し圧縮成形した系が開示されている。この製剤は、マトリックスが生体内で浸食されることを利用して、生理活性ポリペプチドの放出をコントロールしている。そのため、ポリペプチドの酵素分解が生じ、生物学的利用度が低い。

【0007】また、特開昭61-85328号公報には、生理活性ポリペプチドとポリグリセリン脂肪酸エステルの組成物として、ポリグリセリン脂肪酸エステルが水に分散した製剤が開示されている。しかし、液剤であるため、投与形態が制限されるだけでなく、ポリグリセリン脂肪酸エステルは皮膚からの生理活性ポリペプチドの吸収（経皮吸収）を促進するために利用されており、薬物を長時間、例えば24時間以上に亘り持続的に放出することが困難である。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、加水分解および活性の低下を抑制でき、かつ長期間に亘り生理活性ペプチド又はタンパク質を持続的に放出できる徐放性非経口投与製剤を提供することにある。

【0009】本発明の他の目的は、投与初期の過大な放出を抑制し、生理活性ペプチド又はタンパク質を持続的に放出できる徐放性非経口投与製剤を提供することにある。

【0010】本発明のさらに他の目的は、高次構造の変性および活性の低下が抑制された生理活性ペプチド又はタンパク質を長期間に亘り持続的に放出できる徐放性非経口投与製剤を提供することにある。

【0011】本発明の他の目的は、抗原性をもたす素材を用いることなく、生理活性ペプチド又はタンパク質を1週間以上という長期間に亘り放出できる徐放性非経口投与製剤を提供することにある。

【0012】本発明の他の目的は、前記の如き優れた特性を有する製剤を簡単な操作で製造できる方法を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的を達成するため鋭意検討の結果、数あるポリグリセリン脂肪酸エステルのうち、特定のポリグリセリン脂肪酸エステルと生理活性ペプチド又はタンパク質とを組合せて製剤化すると、生理活性ペプチド又はタンパク質の徐放性が著しく改善され、生理活性ペプチド又はタンパク質を長期間に亘り持続的に放出できることを見だし、本発明を完成した。

【0014】すなわち、本発明の徐放性非経口投与製剤は、生理活性ペプチド又はタンパク質（以下、特に言及しない限り、単に生理活性ポリペプチドと称する）と、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルとを含有するマトリックスで構成されている。生理活性ポリペプチ

ドの平均分子量は2000ドルトン以上である場合が多く、ジエステルとしては、平均重合度が4程度のポリグリセリンと炭素数16～30程度の飽和脂肪酸とのジエステルである場合が多い。前記マトリックスは、柱状、粒状などであってもよい。マトリックスは移植用の固形注射剤を構成してもよい。

【0015】前記徐放性非経口投与製剤は、生理活性ペプチド又はタンパク質と、溶融又は軟化した、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルとを混合し、該溶融混合物を成形することにより製造できる。

【0016】なお、本明細書において、「平均重合度4のポリグリセリン」とは、水酸基価の末端分析法により予測される主たる化合物であるポリグリセリンの重合度を意味し、テトラグリセリンのみならず、テトラグリセリンを主成分とし、不可避免的に混在するグリセリンやグリセリン重合体（例えば、ジグリセリン、トリグリセリン、ペンタグリセリンなど）を含む混合物も含まれる。そのため、前記ポリグリセリンの平均重合度は3.7～4.3程度であってもよい。

【0017】「ジエステル」とは、ポリグリセリン脂肪酸エステルのエステル価から予測される主たる化合物のエステル結合の平均値が2であることを意味し、ジエステルのみならず、ジエステルを主成分とし、不可避免的に混在するモノエステル、トリエステルなどを含む混合物も含まれる。そのため、ジエステルにおけるエステル結合の平均値は1.7～2.3程度であってもよい。

【0018】さらに、マトリックスや、ポリグリセリンと脂肪酸とのジエステルが混合物である場合、明瞭な融点を示さず、特定の温度で軟化する場合があるが、本明細書において、「融点」とは、このような混合物が示す軟化温度をも含む意味に用いる。

【0019】本発明の構成成分である生理活性ポリペプチドとしては、生理活性を有する種々のペプチド又はタンパク質が使用できる。生理活性ポリペプチドの平均分子量は、例えば、2000ドルトン以上、好ましくは5000～1000000ドルトン、さらに好ましくは10000～500000ドルトン、特に好ましくは10000～100000ドルトン程度である。好ましい生理活性ポリペプチドには、生化学の分野で高次構造を有するといわれるタンパク質に分類される分子が含まれる。

【0020】類別して例示すると、生理活性ポリペプチドには、タンパク質、酵素、核タンパク質、糖タンパク質、リボタンパク質、ホルモン様活性ポリペプチド、これらの分子のアゴニスト、およびきつ抗物質を含む合成類似体などが含まれる。

【0021】本発明は、種々の生理活性ポリペプチドに適用でき、その種類は特に限定されない。生理活性ポリペプチドとしては、例えば、免疫調節因子、リンホカイン類、モノカイン類、サイトカイン類、酵素類、抗体、

成長促進因子、成長抑制因子、ホルモン類、ワクチン（ウイルス、細菌、寄生虫類、リケッチャ類の抗原を含む）、血液凝固因子類、および種々の前駆タンパク質、突然変異タンパク質、その他の類似体などが挙げられる。

【0022】より具体的には、生理活性ポリペプチドには、例えば、以下の生理活性を有する高分子、突然変異タンパク質およびそれらの類似体が含まれる。

【0023】(1) インターフェロン類 ( $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -など)、インターロイキン類 (IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11)、アレルギー抑制性因子、サプレッサー因子、細胞障害性糖タンパク質、免疫細胞障害因子、免疫毒素類、リンホトキシン類、腫瘍壊死因子 (TNF- $\alpha$ 、 $\beta$ など)、カケクチン、オンコスタチン類、形質転換増殖因子 (TGF- $\alpha$ 、 $\beta$ など)、造血因子 (例えばエリスロポイエチン)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、マクロファージペプチド類、B細胞因子 (B細胞増殖因子など)、T細胞因子類など。

【0024】(2) 成長因子類、例えば、神経成長因子 (NGF)、神経栄養因子 (NTF)、脳神経細胞に作用を持つポリペプチド類、上皮細胞成長因子 (EGF)、インスリン様成長因子 (IGF)、成長ホルモン (GH)、繊維芽細胞増殖因子 (FGF)、骨形成原成長因子、心房性ナトリウム利尿因子 (ANP)、軟骨誘導因子など。また、この種の生理活性ポリペプチドには、副甲状腺ホルモン (PTH)、エンドセリンなども含まれる。

【0025】(3) 血小板増殖作用を持つ生理活性ポリペプチド、例えば、血小板由来増殖因子 (PDGF) など。

【0026】(4) 酵素作用を有する生理活性ポリペプチド、例えば、第VII因子、第IX因子、フィブリン溶解因子、組織プラスミノゲン活性化因子 (TPA)、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、リポコルチン、マクロコルチン、プロテインC、C反応性タンパク質、レニン阻害剤、メタロプロテアーゼ類、組織メタロプロテアーゼ抑制因子 (TIMP)、スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) など。

【0027】(5) ホルモン様作用を有する生理活性ポリペプチド、例えば、インスリン、セクレチン、成長ホルモン放出因子 (GRF)、グルカゴン、ガストリン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、黄体形成ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH)、コレシストキニン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (HCG)、ロイコキニン、サイモシン、モチリン、カリクレインなど。

【0028】(6) ワクチン抗原として作用する生理活性ポリペプチド、例えば、HTLV-I、-II、エイズ・ウイルス群 (HTLV-III/LAV/HIVおよびHIV-2など)、サイトメガロウイルス、A型-、B型-、C型肝炎ウイルス、単純ヘルペス-Iウイルス、単純ヘルペス-IIウイルス、マラリア、仮性狂犬病レトロウイルス、伝染性胃腸炎ウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルス、ロタウイルス群、レスピレトリー・シンシシアルウイルス、水痘・帯状ヘルペスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、百日咳などの抗原、およびシュドモナスなどのグラム陰性細菌、内毒素、破傷風毒素など。生理活性ポリペプチドは単独、またはパプテンに結合して、あるいはアジヴァントとともに投与してもよい。

【0029】これらの生理活性ポリペプチドは天然由来あるいは遺伝子組換えにより製造されたものであってもよい。また、生理活性ポリペプチドは、糖鎖を有していてもよく、糖鎖構造が異なってもよい。さらに、生理活性ポリペプチドには、前記例示のペプチド又はタンパク質の突然変異体、誘導体、類縁体、または活性フラグメントなども含まれる。

【0030】生理活性ポリペプチドは単独で使用してもよく二種以上併用してもよい。生理活性ポリペプチドの活性を賦活する物質及び/又はその物質と相加または相乗的效果を有する他の成分は、生理活性ポリペプチドと組合せて使用するのが有用である。例えば、インターフェロン- $\alpha$ は、前記賦活物質又は成分として機能する成分、例えば、インターロイキン類、レンチナン、ミノファージェンなどと組合せて用いることができる。賦活物質又は成分は、1種又は2種以上用いて、前記生理活性ポリペプチドと組合せることができる。

【0031】本発明の特色は、無数に存在するポリグリセリン脂肪酸エステルのうち特定のポリグリセリン脂肪酸エステルと組合せることにより、生理活性ポリペプチドを長期間に亘り徐放する点にある。

【0032】ポリグリセリン脂肪酸エステルにおいて、ポリグリセリンとは、「1分子中にn個（環状） $\sim$ n+2個（直鎖・分枝状）の水酸基と、n-1個の（直鎖・分枝状） $\sim$ n個（環状）のエーテル結合を有する多価アルコール」（「ポリグリセリンエステル」阪本薬品工業株式会社編集、発行（1986年5月2日）第12頁）である。ポリグリセリンは、グリセリンの脱水縮合、グリセリン蒸留残分からの回収により得ることができる。

【0033】本発明においては、前記生理活性ポリペプチドと組合せる成分として、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルを用いる。脂肪酸が不飽和脂肪酸であると、生理活性ポリペプチドが早期に放出され、徐放性が顕著に低下する。また、ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのエステルであっても、モノエステルやトリエステル、テトラエステル、ペンタエステルなどである場合に

も、生理活性ポリペプチドの徐放性が著しく低下する。

【0034】前記飽和脂肪酸としては、炭素数16～30の飽和脂肪酸、例えば、パルミチン酸、グチュリン酸、ステアリン酸、アラキシン酸、ペヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、モンタン酸、メリシン酸などが挙げられる。好ましい飽和脂肪酸には、炭素数16～22の脂肪酸（例えば、パルミチン酸、ステアリン酸、ペヘン酸など）、特にパルミチン酸およびステアリン酸などが含まれる。

【0035】これらの飽和脂肪酸のジエステルは、単一の脂肪酸または二種以上の混合脂肪酸のジエステルであってもよい。

【0036】ポリグリセリンの重合度は、生理活性ポリペプチドの徐放性を損わない限り特に制限されず、飽和脂肪酸の種類に応じて選択できる。好ましいポリグリセリンは、平均重合度が3～5、特に4である。なお、ポリグリセリンの平均重合度が3未満又は5を越えると、飽和脂肪酸の種類によっては、生理活性ポリペプチドが早期に放出されたり、高い徐放性を付与することが困難な場合がある。そのため、平均重合度4のポリグリセリンが推奨される。

【0037】ポリグリセリンと飽和脂肪酸とのジエステルの融点は、例えば、40～60℃、好ましくは42～58℃さらに好ましくは45～55℃程度である。

【0038】前記ポリグリセリンと飽和脂肪酸との好ましいジエステルは、平均重合度が4のポリグリセリンと炭素数16～22の飽和脂肪酸とで構成されている。

【0039】ポリグリセリンと前記飽和脂肪酸とのジエステルとしては、例えば、ジパルミチン酸トリグリセリド、ジステアリン酸トリグリセリド、ジペヘン酸トリグリセリドなどのトリグリセロールジエステル；ジパルミチン酸テトラグリセリド、ジグチュリン酸テトラグリセリド、ジステアリン酸テトラグリセリド、ジアラキシン酸テトラグリセリド、ジペヘン酸テトラグリセリド、ジリグノセリン酸テトラグリセリド、ジセロチン酸テトラグリセリド、ジモンタン酸テトラグリセリド、ジメリシン酸テトラグリセリド、モノパルミチン酸モノステアリン酸テトラグリセリド、モノパルミチン酸モノペヘン酸テトラグリセリド、モノステアリン酸モノペヘン酸テトラグリセリドなどのテトラグリセロールジエステル；ジパルミチン酸ペンタグリセリド、ジステアリン酸ペンタグリセリド、ジペヘン酸ペンタグリセリドなどのペンタグリセロールジエステルなどが例示される。好ましいジエステルには、ジパルミチン酸テトラグリセリド、ジステアリン酸テトラグリセリド、ジペヘン酸テトラグリセリドなどのテトラグリセロールジエステルが含まれる。これらのジエステルは一種又は二種以上混合して使用できる。

【0040】前記ジエステルは、食品添加用乳化剤であり、生体内での安全性は既に確認されている。また、ジ

エステルは、生体内で最終的に吸収され、しかも抗原性を示さない。

【0041】なお、ポリグリセリン高級脂肪酸エステルとペプチドやタンパク質とを含むマトリックスは、特開平2-223533号公報、EP-A443572、特開平5-237号公報および特開平5-132416号公報に開示されている。しかし、ポリグリセリンと前記飽和脂肪酸とのジエステルと、生理活性ポリペプチドとを組合せたマトリックスが、生理活性ポリペプチドを極めて長期間に亘り放出することは開示されていない。

【0042】本発明の製剤は、生理活性ポリペプチドと前記ジエステルとを含有するマトリックスで構成されているが、通常、生理活性ポリペプチドが前記ジエステル中に分散したマトリックスで構成されているのが好ましい。前記マトリックスは、常温（5℃～35℃）で固体であるのが好ましく、通常、生理活性ポリペプチドが前記ジエステル中に均一に分散している。なお、製造段階で生理活性ポリペプチドが、溶解した前記ジエステル中に溶解した場合も、均一に混合することにより、室温では固体で分散した製剤とするのが好ましい。このような製剤は、投与初期において生理活性ポリペプチドの大きな放出を抑制し、かつその高次構造を保持したまま長期間に亘り徐放するという特色がある。

【0043】生理活性ポリペプチドと前記ジエステルとの割合は、広い範囲で選択でき、生理活性ポリペプチドの含有量は、例えば、前記2つの成分で構成されたマトリックス中、0.0001～50重量%、好ましくは0.001～20重量%、さらに好ましくは0.001～10重量%程度であり、残部は前記ジエステルで構成されている。

【0044】なお、マトリックスには、必要に応じて、固型製剤の分野で使用される慣用の成分、例えば、賦型剤、結合剤、崩壊剤などを添加してもよく、安定化剤、保存剤などの種々の添加剤を添加してもよい。安定化剤としては、例えば、ゼラチン、アルブミン、グロブリン、プロタミン、トレハロース、D-グルコース、デキストランなどが挙げられ、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンなど）、ベンジルアルコール、クロロブタノール、チメロサルなどなどが挙げられる。

【0045】本発明の徐放性非経口投与製剤は、非経口的に投与可能な形態であればよいが、通常、患者に過度の苦痛を与えることのない投与形態のマトリックス、例えば、小さなマトリックスで構成される場合が多い。本発明の特徴は、注射針などにより投与可能な小さなマトリックスであっても、長期間に亘り生理活性ポリペプチドを徐放できることにある。例えば、本発明の製剤を非経口的に投与すると、生理活性ポリペプチドを単独で投与した場合に比べて、血液中の生理活性ポリペプチドの持続時間が長く、例えば、7日以上である。そのため、

製剤の投与回数、患者に与える苦痛を著しく低減できる。

【0046】前記製剤は、例えば、皮下や筋肉内に投与可能な固形注射剤（植込み剤など）や、座剤などの粘膜吸収剤として利用できる。剤形は、投与形態に応じて、例えば、散剤、顆粒剤、丸剤などの粉粒状、植込み用錠剤などの扁平状、楕円状、棒状又は柱状、座剤などの球状や卵形状などであってもよい。なお、注射剤として用いる場合には、注射針で投与可能な柱状又は粒状である場合が多い。好ましい製剤の形状には、円柱状などの柱状および球状などの粒状が含まれる。

【0047】本発明の非経口製剤の大きさも、投与形態に応じて選択でき、患者に過度の苦痛を与えることのない大きさであればよい。注射剤としては、柱状マトリックスで構成されている場合、例えば、直径3mm以下、長さ30mm以下、好ましくは11G以下の注射針で投与可能な直径1mm以下、長さが20mm以下、さらに好ましくは直径0.1~1mm、長さ1~20mm程度であり、円柱が好ましい。また、粒状マトリックスで構成された注射剤の粒径は、最大直径1mm以下、好ましくは150 $\mu$ m以下、さらに好ましくは1~100 $\mu$ m程度である。また、マトリックスの重量は、製剤の形態に応じて選択でき、注射剤においては、例えば、40mg以下、好ましくは1~25mg程度である場合が多い。

【0048】本発明の製剤は、種々の方法で製造できるが、ポリペプチドを変性させる有機溶媒を用いない方法で製造するのが好ましい。このような方法としては、例えば、加熱溶融したポリグリセリンの飽和脂肪酸ジエステルと生理活性ポリペプチドを混合し、溶融混合物を成形する方法が挙げられる。なお、生理活性ポリペプチドは、水溶液中では熱力学的に不安定であるが、例えば凍結乾燥粉末などのように固体状態では予想外に安定である。そのため、乾燥粉末などの固体粉粒状の生理活性ポリペプチドを用い、均一に混合するのが好ましい。

【0049】また、成形に際しては、製剤の形態に応じた成形法が採用でき、例えば、注射剤である場合には、溶融混合物を注射針で吸引し、押出すことにより柱状に成形でき、溶融混合物を回転板上に滴下し、転動させることにより球状に成形できる。また、溶融混合物を、噴霧し冷却することにより、微粒子状製剤とすることもでき、ペレット状などの成形物をジェットミルなどの粉碎手段に供し、微粒子状製剤とすることも可能である。

【0050】

【発明の効果】本発明の徐放性非経口投与製剤は、生理活性ポリペプチドと特定のポリグリセリン脂肪酸エステルとを組合せているので、生理活性ポリペプチドの高次構造の変性、加水分解および活性の低下を抑制できると共に、投与初期に過大な放出がなく、長期間に亘り生理活性ペプチド又はタンパク質を持続的に放出できる。

【0051】また、特定のポリグリセリン脂肪酸エステルは、抗原性がなく、最終的に生体内に吸収されると共に、上記製剤は、生理活性ポリペプチドを1週間以上という長期間に亘り放出できる。

【0052】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0053】実施例1

ジバルミチン酸テトラグリセリド（エステル結合の数2.0、阪本薬品工業（株）製）300mgを48℃に加熱して溶融した後、インターフェロン- $\alpha$ 凍結乾燥末7.2mgを添加混合した。溶融混合物の一部を11Gの注射針で吸引し、室温にて冷却した後、押し出し成型し、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0054】実施例2

ジステアリン酸テトラグリセリド（エステル結合の数2.0、阪本薬品工業（株）製）300mgを58℃に加熱して溶融した後、インターフェロン- $\alpha$ 凍結乾燥末7.2mgを添加混合した。溶融混合物の一部を11Gの注射針で吸引し、室温にて冷却した後、押し出し成型し、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0055】実施例3

実施例1と同様にして調製した、ジバルミチン酸テトラグリセリド（阪本薬品工業（株）製）とインターフェロン- $\alpha$ 凍結乾燥末との溶融混合物を1mlの注射筒（テルモ（株））で吸引し、マトリックスを50℃に保った状態で、27Gの注射針（テルモ（株））の先から押し出しながらエアガン（白光（株）製）にて噴霧してマイクロスフェアを得た。このマイクロスフェアを篩（16メッシュ）で篩過し、直径1mm以上の粒状物を除去した。

【0056】実施例4

ジバルミチン酸テトラグリセリド（阪本薬品工業（株）製）300mgを48℃に加熱して溶融した後、インターロイキン-2凍結乾燥末1.5mgを添加混合した。溶融混合物の一部を11Gの注射針で吸引し、室温にて冷却した後、押し出し成型し、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ20mm、重さ約20mg）を得た。

【0057】実施例5

ジバルミチン酸テトラグリセリド（阪本薬品工業（株）製）300mgを48℃に加熱して溶融した後、インスリン凍結乾燥末1.5mgを添加混合した。溶融混合物の一部を11Gの注射針で吸引し、室温にて冷却した後、押し出し成型し、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ20mm、重さ約20mg）を得た。

【0058】比較例1

実施例1のジパルミチン酸テトラグリセリドに代えて、モノパルミチン酸グリセリド（エステル結合の数1.0、理研ビタミン（株））を用いる以外、実施例1と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0059】比較例2

実施例1のジパルミチン酸テトラグリセリドに代えて、モノパルミチン酸ジグリセリド（エステル結合の数1.0、阪本薬品工業（株）製）を用いる以外、実施例1と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0060】比較例3

実施例2のジステアリン酸テトラグリセリドに代えて、モノステアリン酸グリセリド（エステル結合の数1.0、武田薬品（株）製）を用いる以外、実施例2と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0061】比較例4

実施例2のジステアリン酸テトラグリセリドに代えて、モノステアリン酸ジグリセリド（エステル結合の数1.0、阪本薬品工業（株）製）を用いる以外、実施例2と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0062】比較例5

実施例2のジステアリン酸テトラグリセリドに代えて、モノステアリン酸テトラグリセリド（エステル結合の数1.0、阪本薬品工業（株）製）を用いる以外、実施例2と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0063】比較例6

実施例2のジステアリン酸テトラグリセリドに代えて、トリステアリン酸テトラグリセリド（エステル結合の数

3.0、阪本薬品工業（株）製）を用いる以外、実施例2と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0064】実施例6

実施例1のジパルミチン酸テトラグリセリドに代えて、ジミリスチン酸テトラグリセリド（エステル結合の数2.0、阪本薬品工業（株）製）を用いる以外、実施例1と同様にして、円柱状のマトリックス製剤（直径1mm、長さ10mm、重さ約10mg）を得た。

【0065】実験例

日本クレアー（株）より購入した雄性SDラット（6週齢）の背部皮下に、11Gの注射針を用いて、実施例1、実施例2および比較例1～6のマトリックス製剤を、それぞれ10mg投与した。なお、各マトリックス製剤は、 $4 \times 10^7$ 国際単位（IU）のインターフェロン- $\alpha$ を含んでいる。

【0066】また、コントロールとして、インターフェロン- $\alpha$ を $4 \times 10^7$ 国際単位（IU）含むインターフェロン- $\alpha$ 水溶液を用いた。

【0067】投与後、経時的に尾静脈より0.6mlの血液を採取し血清サンプルを得た。なお、各血清サンプルは、それぞれ3匹のラットから調製し、各血清中のインターフェロン- $\alpha$ 濃度を、2種類の抗インターフェロン- $\alpha$ 抗体を用いたサンドイッチELISAにて測定し、平均値を算出した。標準インターフェロン- $\alpha$ の単位としてキャンフェロンTM（武田薬品工業（株））を用いた。表1及び表2に投与後の時間経過に伴う血清中のインターフェロン- $\alpha$ 濃度の平均値を示す。なお、表1及び表2において、「ND」は検出不可能であったことを示す。

【0068】

【表1】



表 1

投与後の時間 (h r)	血清中のインターフェロン濃度 (IU/ml)					
	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 3
0. 25	-	-	-	-	-	-
0. 5	-	-	-	-	-	-
1. 0	2086. 4	2717. 9	7544. 1	5712. 4	7790. 5	7790. 5
2. 0	2394. 1	4366. 2	10692. 8	13973. 0	15576. 8	15576. 8
4. 0	3753. 5	3088. 6	7021. 8	12734. 9	10122. 6	10122. 6
6. 0	3380. 1	2233. 9	7555. 4	15510. 4	8134. 6	8134. 6
8. 0	-	-	-	-	-	-
24. 0	1651. 3	1235. 0	1666. 8	3312. 3	2586. 5	2586. 5
48. 0	1196. 4	810. 3	315. 0	1374. 4	664. 2	664. 2
78. 0	913. 7	421. 1	-	597. 1	205. 5	205. 5
102. 0	-	-	12. 5	-	-	-
120. 0	636. 3	365. 5	ND	60. 5	42. 6	42. 6
144. 0	509. 4	184. 7		41. 8	10. 8	10. 8
168. 0	629. 0	304. 0		ND	ND	ND
192. 0	568. 1	777. 4				
216. 0	243. 0	612. 5				
288. 0	11. 8	43. 4				

【0069】

【表2】

表 2

投与後の時間 (h r)	血清中のインターフェロン濃度 (IU/ml)			
	比較例 4	比較例 5	比較例 6	コントロール
0. 25	—	—	—	29991. 7
0. 5	—	—	—	44498. 1
1. 0	12288. 5	6521. 3	2058. 2	52899. 6
2. 0	19530. 8	14726. 3	959. 7	51446. 0
4. 0	10826. 0	18105. 3	582. 6	17055. 2
6. 0	8680. 0	17533. 5	585. 8	3770. 4
8. 0	—	—	—	1041. 8
24. 0	1932. 5	2605. 2	58. 8	117. 7
48. 0	492. 0	99. 5	38. 9	ND
78. 0	—	43. 3	11. 3	
120. 0	43. 3	ND	ND	
144. 0	ND			
168. 0				
192. 0				
216. 0				
288. 0				

表1および表2より、ポリグリセリン高級脂肪酸エステルの中で、ジパルミチン酸テトラグリセリドを用いた実施例1およびジステアリン酸テトラグリセリドを用いた

実施例2の製剤は、インターフェロン- $\alpha$ を1週間以上に亘り持続的に放出し、インターフェロン- $\alpha$ の放出期間は、比較例の製剤の2倍以上である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A 6 1 K 47/14

識別記号

庁内整理番号

C

F I

技術表示箇所